

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Terapi dengan menggunakan obat terutama ditujukan untuk meningkatkan kualitas atau mempertahankan hidup pasien. Hal ini biasanya dilakukan dengan cara mengobati pasien, mengurangi atau meniadakan gejala sakit, menghentikan atau memperlambat proses penyakit serta mencegah penyakit atau gejala. Namun ada hal-hal yang tidak dapat disangkal dalam pemberian obat yaitu kemungkinan terjadinya hasil pengobatan tidak seperti yang diharapkan atau disebut *drug related problems* (Prest, 2003). *Drug related problems* sebagai bagian dari *medication errors* yang dapat menyebabkan peningkatan *morbiditas* dan *mortalitas* (Phillips *et al.*, 2001).

Drug Related Problems (DRPs) merupakan kejadian tidak diinginkan yang menimpa pasien berhubungan dengan terapi obat. Penelitian di Inggris menunjukkan adanya 8,8% kejadian DRPs yang terjadi pada 93% pasien. Data *Minnesota Pharmaceutical Care Project* menunjukkan bahwa 15% dari masalah terapi obat yang telah diidentifikasi dan dikategorikan sebagai pasien menerima obat yang salah (Cipolle *et al.*, 1998).

Sebuah penelitian yang dilakukan di Stockholm Swedia, menyatakan dari 249 kasus *drug related problems* pada pediatri kategori dosis masuk pada urutan kedua yaitu sebesar 85 kasus atau 34% (Kimland, 2006). Sebuah penelitian di *Albani College of Pharmacy* di New York, USA menyebutkan bahwa di antara jenis-jenis angka kejadian *drug related problems* yang sering dialami oleh pasien salah satunya adalah interaksi obat (Koh *et al.*, 2005).

Penyakit saluran nafas menjadi penyebab angka kematian dan kecacatan yang tinggi di seluruh dunia. Diketahui bahwa 80% - 90% dari seluruh kasus kematian Infeksi Saluran Pernapasan Bawah Akut (ISPBA) disebabkan oleh pneumonia (Barbara, 1999). Pneumonia merupakan penyebab kematian terbesar terutama di negara berkembang termasuk Indonesia pada usia anak-anak. Angka kematian pneumonia pada balita di Indonesia diperkirakan mencapai 21%. Adapun angka kesakitan diperkirakan mencapai 250 hingga 299 per 1000 anak balita setiap tahunnya (Unicef, 2006).

Menurut survey kesehatan rumah tangga tahun 2002, penyakit saluran nafas merupakan penyebab kematian nomor 2 di Indonesia. Data dari *SEAMIC Health Statistik* tahun 2001 menunjukkan bahwa pneumonia merupakan penyebab kematian nomor 6 di Indonesia, nomor 9 di Brunei, nomor 7 di Malaysia, nomor 3 di Singapura dan Vietnam. Laporan dari WHO tahun 1999 menyebutkan bahwa penyebab kematian akibat infeksi saluran nafas akut termasuk pneumonia (Misnadiarly, 2008).

Pediatri menempati peringkat kedua dari spesialis medis yang sering dilibatkan dalam tindakan legal yang dihasilkan dari *drug related events* (Cohen, 1999). Kejadian kesalahan dalam pengobatan serta resiko kesalahan yang serius pada pediatri lebih sering terjadi dibandingkan pada orang dewasa mungkin terkait dengan masalah perhitungan dosis, tidak adanya standar dosis bagi pediatri, tidak terdapat bentuk sediaan dan formulasi yang sesuai serta penggunaan indikasi yang tepat maupun dosis obat (Prest, 2003).

Pemilihan tempat penelitian di instalasi rawat inap RSUD Dr. Moewardi Surakarta karena merupakan salah satu rumah sakit terbesar di wilayah Surakarta

dengan pelayanan unggulan sebagai fasilitas pelayanan publik milik pemerintah sehingga banyak dijadikan tujuan untuk pelayanan kesehatan pasien pneumonia.

B. Perumusan Masalah

Apakah terjadi *drug related problems* kategori obat salah, ketidaktepatan dosis meliputi dosis kurang dan dosis lebih, dan interaksi obat serta berapa jumlah persentase kejadian masing-masing *drug related problems* tersebut dalam pengobatan pneumonia pasien pediatri di instalasi rawat inap RSUD Dr. Moewardi Surakarta?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui jenis-jenis DRPs kategori obat salah, ketidaktepatan dosis meliputi dosis kurang dan dosis lebih, dan interaksi obat yang terjadi serta menentukan jumlah persentase kejadian dari masing-masing DRPs tersebut dalam pengobatan pneumonia pasien pediatri di instalasi rawat inap RSUD Dr. Moewardi Surakarta.

D. Tinjauan Pustaka

1) *Drug Related Problems*

Drug Related Problems (DRPs) merupakan suatu kejadian yang tidak diharapkan dari pengalaman pasien akibat terapi obat sehingga secara aktual maupun potensial dapat mengganggu keberhasilan penyembuhan yang diharapkan (Cipolle *et al.*, 1998). DRPs terdiri dari aktual DRPs dan potensial DRPs. Aktual DRPs adalah problem yang sedang terjadi berkaitan dengan terapi obat yang sedang diberikan pada penderita sedangkan potensial DRPs adalah problem yang

diperkirakan akan terjadi yang berkaitan dengan terapi obat yang sedang digunakan oleh penderita (Soerjono *et al.*, 2004).

Tabel 1. Jenis–Jenis DRPs dan Kasus yang Mungkin Terjadi

DRPs	Kemungkinan Kasus pada DRPs
Terapi obat tambahan	<p>Pasien dengan kondisi terbaru membutuhkan terapi obat yang terbaru.</p> <p>Pasien yang kronik membutuhkan lanjutan terapi obat.</p> <p>Pasien dengan kondisi kesehatan yang membutuhkan kombinasi farmakoterapi untuk mencapai efek sinergis atau potensiensi.</p> <p>Pasien dengan resiko pengembangan kondisi kesehatan baru dapat dicegah dengan penggunaan terapi <i>prophylactic drug</i> atau <i>premedication</i>.</p>
Terapi obat yang tidak perlu	<p>Pasien yang mendapatkan obat yang tidak tepat in dikasi.</p> <p>Pasien yang toksik karena obat atau hasil pengobatan.</p> <p>Pengobatan pada pasien pengkonsumsi obat, alkohol dan rokok.</p> <p>Pasien dalam kondisi pengobatan yang lebih baik diobati dengan <i>non drug therapy</i>.</p> <p>Pasien dengan <i>multiple drugs</i> untuk kondisi dimana hanya <i>single drug therapy</i> dapat digunakan.</p> <p>Pasien dengan terapi obat untuk penyembuhan dapat menghindari reaksi yang merugikan dengan pengobatan lainnya.</p>
Salah obat	<p>Pasien dimana obatnya tidak efektif.</p> <p>Pasien alergi.</p> <p>Pasien dengan faktor resiko pada kontraindikasi penggunaan obat.</p> <p>Pasien menerima obat efektif tetapi tidak aman.</p>
Reaksi obat yang merugikan	<p>Pasien dengan faktor resiko yang berbahaya bila obat digunakan.</p> <p>Ketersediaan dari obat dapat menyebabkan interaksi dengan obat lain atau makanan pasien.</p> <p>Efek dari obat dapat diubah oleh substansi makanan pasien.</p> <p>Efek dari obat diubah oleh <i>enzym inhibitor</i> atau induktor dari obat lain.</p> <p>Efek dari obat diubah dengan pemindahan obat dari <i>binding site</i> oleh obat lain.</p> <p>Hasil laboratorium dapat berubah karena gangguan obat lain.</p>

Dosis terlalu tinggi	<p>Dosis terlalu tinggi.</p> <p>Konsentrasi obat dalam serum pasien diatas <i>therapeutic range</i> obat yang diharapkan.</p> <p>Dosis obat meningkat terlalu cepat.</p> <p>Obat, dosis, rute, perubahan formulasi yang tidak tepat.</p> <p>Dosis dan <i>interval flexibility</i> tidak tepat.</p>
Kepatuhan	<p>Pasien tidak menerima aturan pemakaian obat yang tepat (penulisan, obat, pemberian, pemakaian).</p> <p>Pasien tidak menuruti (ketaatan) rekomendasi yang diberikan untuk pengobatan.</p> <p>Pasien tidak mengambil obat yang diresepkan karena harganya mahal.</p> <p>Pasien tidak mengambil beberapa obat yang diresepkan karena kurang mengerti.</p> <p>Pasien tidak mengambil beberapa obat yang diresepkan secara konsisten karena merasa sudah sehat.</p>
Dosis terlalu rendah	<p>Obat, dosis, rute, perubahan formulasi yang tidak tepat.</p> <p>Dosis yang digunakan terlalu rendah untuk menimbulkan respon.</p> <p>Konsentrasi obat dalam serum pasien di bawah range terapeutik yang diharapkan.</p> <p>Waktu <i>prophylaxis</i> antibiotik diberikan terlalu cepat.</p> <p>Dosis dan <i>flexibility</i> tidak cukup untuk pasien.</p>

(Cipolle *et al.*, 1998).

2) Pneumonia

a. Definisi

Pneumonia adalah keadaan peradangan akut parenkim paru yang biasanya berasal dari suatu infeksi. Namun lebih sering disebut pneumonia karena istilah pneumonitis seringkali digunakan untuk menyatakan peradangan paru non spesifik yang penyebabnya tidak diketahui (Lorraine dan Sylvia, 2005).

b. Etiologi

Pneumonia yang ada di masyarakat pada umumnya disebabkan oleh:

a) Virus

Infeksi Saluran Pernafasan Bawah Akut (ISPA) pneumonia diperkirakan sebagian besar disebabkan oleh virus. Meski virus-virus ini kebanyakan menyerang saluran pernafasan bagian atas, terutama pada anak-anak gangguan ini bisa memicu pneumonia. (Misnadiarly, 2008).

b) Mikoplasma

Mikoplasma adalah agen terkecil di alam bebas yang menyebabkan penyakit pada manusia. Mikoplasma tidak bisa diklasifikasikan sebagai virus maupun bakteri, meski memiliki karakteristik keduanya. Mikoplasma menyerang segala jenis usia muda. Angka kematian yang sangat rendah, bahkan juga ada yang tidak diobati. Gejala yang paling sering adalah batuk berat, sedikit lendir, demam dan menggigil hanya muncul diawal, dan pada beberapa pasien biasanya mual muntah. Rasa lemah baru hilang dalam waktu lama (Misnadiarly, 2008).

c) Bakteri

Pneumonia bakteri adalah infeksi akut parenkim paru yang disebabkan oleh bakteri. Pneumonia dipicu bakteri biasanya menyerang siapa saja (dari bayi sampai usia lanjut). Pecandu alkohol, pasien paska operasi, orang-orang dengan penyakit gangguan pernafasan, sedang terinfeksi virus/menurun kekebalan tubuhnya paling beresiko menderita penyakit pneumonia. Begitu pertahanan tubuhnya menurun karena sakit, usia tua atau malnutrisi, bakteri segera memperbanyak diri dan menyebabkan kerusakan (Misnadiarly, 2008).

d) Pneumonia jenis lain

Pneumonia jenis lain termasuk golongan ini adalah *Pneumocystis Carinii* *Pneumonia* (PCP) yang diduga disebabkan oleh jamur. PCP biasanya menjadi tanda awal serangan penyakit pada pasien penderita HIV/AIDS. PCP bisa diobati pada banyak kasus. Bila saja penyakit ini muncul lagi beberapa bulan kemudian, namun pengobatan yang baik akan mencegah kekambuhan (Misnadiarly, 2008).

c. Patofisiologi

Saluran pernafasan bagian bawah dilindungi oleh glothis, laring dan material yang melalui barrier-barier ini merangsang refleks batuk yang eksplusif. Pneumonia biasanya dimulai dari lobus kanan bawah, kanan tengah atau kiri bawah, karena pengaruh gravitasi daerah-daerah tersebut merupakan kemungkinan terbanyak untuk membawa sekresi saluran pernafasan bagian atas yang di aspirasi pada waktu tidur (Isselbacher, 2001).

Pada kondisi normal, saluran pernafasan mempunyai mekanisme yang efektif untuk melindungi diri dari infeksi oleh bakteri atau mikroba lain. Partikel besar pertama kali disaring di jalan nafas. Ketika partikel kecil terhirup, sensor sepanjang saluran nafas terpicu adanya reflek batuk atau bersin yang melawan partikel tersebut untuk keluar lagi. Bakteri dan agen infeksi lain akan dilawan di kantung *alveoli* oleh sistem imun tubuh, makrofag dan sel darah putih, sistem pertahanan ini pada keadaan normal menjaga paru-paru agar tetap steril, tetapi jika sistem ini lemah atau rusak maka bakteri, virus dan organisme lain penyebab

pneumonia akan masuk, menginfeksi dan menyebabkan terjadinya inflamasi di bagian dalam paru-paru (Anonim, 2003).

d. Diagnosis

Tanda serta gejala yang sering terjadi dan dijumpai pada kasus pneumonia adalah demam yang cukup tinggi, batuk berdahak (lendir berwarna kehijauan atau nanah), nyeri dada, sesak nafas, sakit kepala, nafsu makan berkurang, kekakuan sendi, kekakuan otot, kulit lembab, batuk berdarah. Setelah mengetahui gejala klinis dan kelainan fisik melalui pemeriksaan fisik yang dilakukan oleh dokter, masih diperlukan pemeriksaan penunjang seperti rontgen dan laboratorium. Hal ini perlu dilakukan untuk memperkuat diagnosis apakah seseorang menderita pneumonia atau tidak (Misnadiarly, 2008).

Gambaran yang diperoleh dari hasil rontgen memperlihatkan kepadatan pada bagian paru-paru. Kepadatan terjadi karena paru-paru dipenuhi sel radang dan cairan yang sebenarnya merupakan reaksi tubuh untuk mematikan kuman. Akibatnya fungsi paru-paru terganggu, penderita mengalami kesulitan bernafas karena tidak ada oksigen di paru-paru (Misnadiarly, 2008).

Berdasarkan standar pelayanan medis Dr. Moewardi tahun 1996 pemeriksaan penunjang lainnya yaitu pemeriksaan foto toraks PA + lateral, laboratorium rutin darah, hitung leukosit meninggi, pada hitung jenis terdapat dominasi sel leukosit PMN, bronkoskopi, aspirasi transtorakal terutama untuk pemeriksaan bakteriologi. Pada penderita pneumonia, jumlah leukosit (sel darah putih) dapat melebihi batas normal (10.000/mikroliter) (Misnadiarly, 2008).

e. Terapi

1) Terapi kausal

Pemberian antibiotik dimaksudkan sebagai terapi terhadap kuman penyebabnya. Pemberian terapi dilakukan secara empiris dimana antimikroba yang digunakan diperkirakan dapat mengeradikasi mikroorganisme penyebab.

Tabel 2. Antibiotik Pada Terapi Empirik Pneumonia Pasien Pediatri

Kelompok umur	Patogen yang umum	Terapi Empirik
1 bulan	<i>Streptococci</i> grup B, <i>Haemophilus influenza</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Listeria</i> , CMV, RSV, adenovirus.	Ampisilin-sulbaktam, Sefalosporin, Karbapenem ^b , Ribavirin
1-3 bulan	<i>Chlamydia</i> , kemungkinan <i>Ureaplasma</i> , CMV, <i>Pneumocystis carinii</i> , RSV <i>Pneumococcus</i> , <i>S. aureus</i> .	Makrolid-azalid ^c , trimetoprim-Sulfametoksazol Semisintetik Penisilin ^d , Sefalosporin
3 bulan - 6 tahun	<i>Pneumococcus</i> , <i>Haemophilus influenza</i> , RSV, adenovirus, Parainfluenza.	Amoksisilin atau Sefalosporin ^e , Amoksisilin-klavulanat, Ribavirin untuk RSV
>6 tahun	<i>Pneumococcus</i> , <i>Mycoplasma pneumonia</i> , adenovirus.	Makrolida/Azalid ^c , Sefalosporin ^e , Amoksisilin-klavulanat.

Keterangan:

CMV:cytomegalovirus

RSV:respiratory syncytial virus

^bgenerasi ke-3 sefalosporin:seftriakson, sefotaksim, sefepim

^ckarbapenem:imipenem-silastatin, meropenem

^dmakrolid/azalid:eritromisin, klaritrimisin-azitromisin

^epenisilin:nafsilin,oksasilin

^fgenerasi ke-2 sefalosporin:sefuroksim sefaprosil.

(Dipiro *et al.*, 2005)

Golongan beta laktam (penisilin, sefalosporin, karbapenem dan monobaktam) merupakan jenis antibiotik yang dikenal cukup luas. Biasanya digunakan untuk terapi pneumonia yang disebabkan oleh bakteri seperti *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, dan *Streptococcus aureus*.

Pada kasus yang berat diberikan golongan sefalosporin sebagai pilihan, terutama bila penyebabnya belum diketahui. Sedangkan pada kasus yang ringan sedang dipilih golongan penisilin. *Streptococcus* dan *pneumococcus* merupakan kuman Gram positif oleh ampicilin dan kloramfenikol. Dengan demikian keduanya dapat dipakai sebagai antibiotik lini pertama untuk kasus pneumonia anak tanpa komplikasi. Pada pasien pneumonia yang *community acquired*, umumnya ampicilin dan kloramfenikol masih sensitif. Pilihan berikutnya adalah obat golongan sefalosporin (Asih *et al.*, 2006)

Penanganan pneumonia pada neonatus serupa dengan penanganan infeksi neonatus pada umumnya. Antibiotik yang diberikan harus mencakup kuman Gram positif terutama *streptococcus* grup B dan batang Gram negatif. Penisilin dan derivatnya merupakan pilihan utama untuk Gram positif, sedangkan untuk kuman Gram negatif terutama *Eshericia coli* dan *Proteus mirabilis* terutama digunakan golongan aminoglikosida. Kombinasi kloksasilin dan gentamisin efektif untuk terapi pneumonia untuk anak dibawah 3 bulan karena dapat mencakup kuman *Staphylococcus aureus*. Umur kehamilan, berat badan lahir dan umur bayi akan menentukan dosis dan frekuensi pemberian obat khususnya untuk golongan aminoglikosida. Sefalosporin generasi ketiga dapat digunakan jika ada kecurigaan penyebab bakteri batang negatif (Asih *et al.*, 2006). Untuk bakteri *Streptococcus pneumoniae* yang resisten terhadap penisilin direkomendasikan untuk terapi beralih ke derivat fluoroquinolon terbaru. Sedangkan untuk CAP yang disebabkan oleh aspirasi cairan lambung pilihan jatuh pada amoksisilin-klavulanat. Golongan makrolid yang dapat dipilih mulai dari eritromisin, klaritromisin serta azitromisin.

Eritromisin merupakan agen yang paling ekonomis, namun harus diberikan 4 kali sehari. Azitromisin ditoleransi dengan baik, efektif dan hanya diminum satu kali sehari selama 5 hari, memberikan keuntungan bagi pasien. Sedangkan klaritromisin merupakan alternatif lain bila pasien tidak dapat menggunakan eritromisin, namun harus diberikan dua kali sehari selama 10-14 hari (Anonim 2005).

2) Terapi suportif

- a) Pemberian oksigen yang dilembabkan pada pasien yang menunjukkan tanda sesak, hipoksemia.
- b) Bronkodilator pada pasien dengan tanda bronkhospasme.
- c) Fisioterapi dada untuk membantu pengeluaran sputum.
- d) Nutrisi.
- e) Hidrasi yang cukup, bila perlu secara parenteral.
- f) Pemberian antipiretik pada pasien dengan demam.

(Anonim, 2005)

3) Dosis

Kecuali bila dinyatakan lain maka yang dimaksud dengan dosis obat adalah sejumlah obat yang memberikan efek terapeutik pada pasien dewasa, disebut dosis lazim atau dosis terapeutik. Obat tergolong racun dan ada kemungkinan terjadi keracunan, disebut sebagai dosis toksik. Dosis toksik ini dapat sampai menyebabkan kematian, disebut dosis letal (Joenoos, 2001).

Dosis kurang adalah pemakaian dosis di bawah batas dosis lazim. Dosis kurang atau dosis terlalu rendah disebabkan oleh beberapa faktor:

- a. Dosis obat salah.

- b. Frekuensi pemberian tidak tepat.
- c. Durasi pemberian obat tidak tepat.

Dosis obat yang lebih adalah pemakaian dosis di atas batas dosis lazim.

Dosis lebih atau dosis terlalu tinggi disebabkan oleh beberapa faktor diantaranya :

- a. Dosis obat salah.
- b. Frekuensi pemberian tidak tepat.
- c. Durasi pemberian obat tidak tepat.

(Walker dan Edward., 2003).

4) Obat Salah

Obat salah merupakan pemilihan obat yang terbukti bukan paling bermanfaat, aman, sesuai dan ekonomis (Anonim, 2008). Faktor-faktor keberhasilan dan keefektifan terapi obat tergantung pada identifikasi dan diagnosis akhir dari masalah medis pasien. Ketidaktepatan pemilihan dapat ditunjukkan pada pasien yang mempunyai riwayat alergi dengan obat tertentu atau menerima terapi obat ketika ada kontraindikasi, serta pasien menerima obat efektif tetapi tidak aman (Cipolle *et al.*, 1998).

5) Interaksi Obat

Salah satu faktor yang dapat mengubah respon obat adalah pemberian secara bersamaan dengan obat-obat lain (Hansten dan Horn, 2002). Interaksi obat adalah sebagai modifikasi efek satu obat akibat obat lain yang diberikan pada awalnya diberikan bersamaan atau bila dua atau lebih obat berinteraksi sedemikian rupa sehingga keefektifan atau toksisitas satu obat atau lebih berubah (Fradgley, 2003).

Mekanisme interaksi obat dapat dibagi menjadi interaksi yang melibatkan aspek farmakokinetik obat dan interaksi yang mempengaruhi respon farmakodinamik obat (Fradgley, 2003)

1. Interaksi Farmakokinetik

Interaksi farmakokinetik terjadi bila salah satu obat mempengaruhi absorpsi, distribusi, metabolisme atau ekskresi obat kedua sehingga kadar plasma obat kedua meningkat atau menurun. Akibatnya, terjadi peningkatan toksisitas atau penurunan efektivitas obat tersebut.

Interaksi farmakokinetik dapat terjadi pada berbagai tahap, yaitu:

a). Absorpsi

Absorpsi saluran cerna obat-obat dapat dipengaruhi oleh penggunaan bersama bahan-bahan lain yang memiliki area permukaan yang luas tempat absorpsi obat, mengikat atau mengkhelasi, mengubah pH lambung, mengubah motilitas gastrointestinal, atau mempengaruhi transpor protein (Hansten dan Horn, 2002).

b). Distribusi

Mekanisme interaksi obat mempengaruhi distribusi obat meliputi kompetisi dalam ikatan protein plasma dan pengusuran dari tempat ikatan jaringan (Hansten dan Horn, 2002).

c). Metabolisme

Metabolisme obat-obat dapat distimulasi atau dihambat dengan terapi bersamaan (Hansten dan Horn, 2002). Banyak obat dimetabolisme di hati, terutama oleh enzim sitokrom P-450 monooksigenase. Induksi enzim oleh suatu obat dapat meningkatkan kecepatan metabolisme obat lain dan mengakibatkan

pengurangan efek. Inhibisi enzim dapat mengakibatkan akumulasi dan peningkatan toksisitas obat lain (Fradgley, 2003).

d). Ekskresi

Ekskresi ginjal dari obat aktif dapat juga dipengaruhi oleh terapi obat yang menyertainya (Hansten dan Horn, 2002). Obat yang mempengaruhi ekskresi obat melalui ginjal dapat mempengaruhi konsentrasi obat lain dalam plasma (Fradgley, 2003).

2. Interaksi farmakodinamik

Interaksi farmakodinamik adalah interaksi dimana efek suatu obat diubah oleh obat lain pada tempat aksi. Hal ini dapat terjadi akibat kompetisi pada reseptor yang sama atau interaksi obat pada sistem fisiologi yang sama (Fradgley, 2003). Ketika obat-obat dengan efek-efek farmakologi yang serupa diberikan secara bersamaan, biasanya tampak suatu respon aditif atau sinergis. Kedua obat tidak atau dapat bekerja pada reseptor yang sama untuk menimbulkan efek. Sebaliknya, obat dengan efek farmakologi yang berlawanan dapat menurunkan respon dari satu atau kedua obat tersebut (Hansten dan Horn, 2002).

Mekanisme interaksi farmakodinamik yang mungkin terjadi bersama-sama yaitu: (Hansten dan Horn, 2002).

a). Sinergis

Interaksi farmakodinamik yang paling umum terjadi adalah sinergisme antara dua obat yang bekerja pada sistem, organ, sel atau enzim yang sama dengan efek farmakologi yang sama.

b). Antagonisme

Antagonisme terjadi bila obat yang berinteraksi memiliki efek farmakologi yang berlawanan. Hal ini mengakibatkan penurunan hasil yang diinginkan dari satu atau lebih obat.

c). Efek reseptor tidak langsung

Kombinasi obat dapat bekerja melalui mekanisme yang saling mempengaruhi efek reseptor yang meliputi sirkulasi kendali fisiologis atau biokimia.

d). Gangguan cairan dan elektrolit

6) Pediatri

Pediatri adalah cabang kedokteran yang berkaitan dengan perkembangan, penyakit, dan gangguan pada anak-anak. Masa kanak-kanak menggambarkan suatu periode pertumbuhan dan perkembangan yang cepat. Penggunaan obat untuk anak-anak merupakan hal khusus yang berkaitan dengan perbedaan laju perkembangan organ, sistem dalam tubuh maupun enzim yang bertanggung jawab terhadap metabolisme dan ekskresi obat. Sesuai dengan alasan tersebut maka dosis obat, formulasi, hasil pengobatan dan efek samping obat yang timbul sangat beragam sepanjang masa kanak-kanak. Oleh karena itu anggapan bahwa anak-anak sama dengan orang dewasa dalam ukuran kecil tidaklah tepat. Pemakaian obat untuk anak-anak belum diteliti secara luas, sehingga hanya terdapat sejumlah kecil obat yang telah diberi izin untuk digunakan pada anak-anak yang memiliki bentuk sediaan yang sesuai (Walker dan Edward., 2003).

The British Pediatric Association (BPA) mengelompokkan usia anak didasarkan pada saat terjadinya perubahan-perubahan biologis, sebagai berikut:

- 1) Neonatus : Awal kelahiran sampai usia 1 bulan.

2) Bayi : Usia 1 bulan sampai 2 tahun.

3) Anak : Usia 2 tahun sampai 12 tahun.

4) Remaja : Usia 12 tahun sampai 18 tahun (Aslam *et al.*, 2003).

7) Antibiotik

Antibiotik adalah suatu jenis obat yang dihasilkan oleh mikroorganisme yang dapat menghambat pertumbuhan atau dapat membunuh mikroorganisme lain. Antibiotik merupakan obat yang sangat penting dan dipakai untuk memberantas berbagai penyakit infeksi (Sastramihardja dan Herry, 1997).

Berikut ini merupakan beberapa antibiotik yang digunakan untuk terapi pneumonia sebagai berikut:

a. Penisilin

Penisilin merupakan derivat β -laktam tertua yang memiliki aksi bakterisidal dengan mekanisme kerja menghambat sintesis dinding sel bakteri. Masalah resistensi akibat penisilinase mendorong lahirnya terobosan dengan ditemukannya derivat penisilin seperti metisilin, fenoksimetil penisilin yang dapat diberikan oral, karboksipenisilin yang memiliki aksi terhadap *Pseudomonas sp.* Spektrum aktivitas dari fenoksimetil penisilin meliputi terhadap *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumonia* serta aksi yang kurang kuat terhadap *Enterococcus faecalis*. Terobosan lain terhadap penisilin adalah dengan lahirnya derivat penisilin yang berspektrum luas seperti golongan aminopenisilin (amoksisilin) yang mencakup *E.coli*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Neisseria gonorrhoeae*. Penambahan gugus β -laktamase inhibitor seperti klavulanat memperluas cakupan hingga *Staphylococcus aureus*, *Bakterioides catarrhalis* sehingga saat ini amoksisilin klavulanat merupakan alternatif bagi pasien yang tidak dapat mentoleransi

alternatif lain setelah resisten dengan amoksisilin (Anonim, 2005). Kontraindikasi dari golongan penisilin, hipersensitifitas terhadap golongan penisilin yang lain, hipersensitif terhadap Sefalosporin, pengobatan jangka panjang membutuhkan pemeriksaan fungsi ginjal, hati, dan hematopoietic, kerusakan ginjal, leukimia limfatik (Anonim, 2008)

b. Makrolid

Eritromisin merupakan *prototype*, golongan ini sejak ditemukan tahun 1952. Komponen lain golongan makrolid merupakan derivat sintetik dari eritromisin yang struktur tambahannya bervariasi antara 14-16 cincin lakton. Derivat makrolid tersebut terdiri dari spiramisin, midekamisin, roksitromisin, azitromisin dan klaritromisin. Aktivitas antimikroba golongan makrolid secara umum meliputi Gram positif *coccus* seperti *Staphylococcus aureus*, *coagulans-negatif staphylococci*, *stretococci* β - hemolitik dan *streptococci spp* lain, *enterococci*, *H.influenzae*, *Neisseria spp*, *Bordetella spp*, *Corynebacterium spp*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Rickettsia* dan *Legionella spp*. Azitromisin memiliki aktivitas yang lebih poten terhadap Gram negatif, volume distribusi yang lebih luas serta waktu paruh yang lebih panjang. Klaritromisin memiliki fitur farmakokinetik yang meningkat (waktu paruh plasma lebih panjang, penetrasi ke jaringan lebih besar) serta peningkatan aktivitas terhadap *H.influenzae*, *Legionella pneumophila*. Sedangkan roksitromisin memiliki aktivitas setara dengan eritromisin, namun profil farmakokinetiknya mengalami peningkatan sehingga lebih dipilih untuk infeksi saluran pernafasan (Anonim, 2005). Kontraindikasi dari makrolid, pada penderita yang mempunyai hipersensitifitas terhadap makrolid (Anonim, 2008).

c. Sefalosporin

Sefalosporin merupakan derivat β -laktam yang memiliki spektrum aktivitas bervariasi tergantung generasinya. Sefotaksim pada generasi tiga memiliki aktivitas yang paling luas di antara generasinya yaitu mencakup *Pseudomonas aeruginosa*, *B. fragilis* meskipun lemah. Sefalosporin yang memiliki aktivitas yang kuat terhadap *Pseudomonas aeruginosa* adalah seftazidim setara dengan sefalosporin generasi ke empat, namun aksinya terhadap bakteri Gram positif lemah, sehingga sebaiknya agen ini disimpan untuk mengatasi infeksi *nosokomial* yang melibatkan *pseudomonas*. Spektrum aktivitas generasi keempat sangat kuat terhadap bakteri Gram positif maupun negatif, bahkan terhadap *Pseudomonas aeruginosa* sekalipun, namun tidak terhadap *B. fragilis*. Kerja golongan sefalosporin sama seperti β -laktam lain yaitu berikatan dengan *penicillin protein binding* (PBP) yang terletak di dalam maupun permukaan membran sel sehingga dinding sel bakteri tidak terbentuk yang berdampak pada kematian bakteri (Anonim, 2005). Sefalosporin mempunyai kontraindikasi pada penderita yang hipersensitif terhadap golongan sefalosporin (Anonim, 2008).

d. Tetrasiklin

Tetrasiklin merupakan agen antimikroba hasil biosintesis yang memiliki spektrum aktivitas luas. Mekanisme kerjanya yaitu *blockade* terikatnya asam amino ke ribosom bakteri (sub unit 30S). Aksi yang ditimbulkannya adalah bakteriostatik yang luas terhadap Gram positif, Gram negatif, *Chlamydia*, *mycoplasma*, bahkan *rickettsia* (Anonim, 2005).

Generasi pertama meliputi tetrasiklin, oksitetrasiklin, klortetrasiklin. Generasi kedua merupakan penyempurnaan dari sebelumnya yaitu terdiri dari doksisisiklin dan minosiklin. Generasi kedua memiliki karakteristik farmakokinetik

yang lebih baik yaitu antara lain memiliki volume distribusi yang lebih luas karena profil lipofiliknya. Selain itu bioavailabilitas lebih besar, demikian pula waktu paruh eliminasi lebih panjang (>15 jam). Doksisisiklin dan minosiklin tetap aktif terhadap *Staphylococcus* yang resisten terhadap tetrasiklin, bahkan terhadap bakteri anaerob seperti *Acinetobacter spp*, *Enterococcus* yang resisten terhadap vankomisin sekalipun tetap efektif (Anonim, 2005). Kontraindikasi dari tetrasiklin pada penderita yang mempunyai hipersensitifitas terhadap tetrasiklin lainnya (Anderson *et al.*, 2006).

e. Quinolon

Golongan quinolon merupakan antimikroba oral memberikan pengaruh yang dramatis dalam terapi infeksi. Dari *prototype* awal yaitu asam nalidiksik berkembang menjadi asam pipemidat, asam oksolinat, cinoksasin, norfloksasin. Generasi awal mempunyai peran dalam terapi Gram negatif infeksi saluran kencing. Generasi berikutnya yaitu generasi kedua terdiri dari pefloksasin, enoksasin, ciprofloksasin, sparfloksasin, lomefloksasin, fleroksasin dengan spektrum aktivitas yang lebih luas untuk terapi infeksi *community acquired* maupun infeksi *nosokomial*. Mekanisme kerja golongan quinolon secara umum adalah dengan menghambat DNA girase. Aktivitas antimikroba secara umum meliputi *Enterobacteriaceae*, *P.aeruginosa*, *staphylococci*, *enterococci*, *streptococci*. Aktivitas terhadap bakteri anaerob pada generasi kedua tidak dimiliki. Demikian pula dengan generasi ketiga quinolon seperti levofloksasin, gatifloksasin, moksifloksasin. Aktivitas terhadap anaerob seperti *B.fragilis*, anaerob lain dan Gram positif baru muncul pada generasi keempat yaitu trovafloksasin. Kontraindikasi dari Quinolon yaitu pada penderita yang mempunyai hipersensitifitas terhadap penggunaan quinolon lain (Anonim, 2005).